



TITLE:

ベースラインPSA値による検診間隔の個別設定は前立腺癌スクリーニングの効率を改善する:数理モデルを用いた社会経済学的考察

AUTHOR(S):

小林, 恭; 後藤, 励; 樋之津, 史郎; 小川, 修

CITATION:

小林, 恭 ...[et al]. ベースラインPSA値による検診間隔の個別設定は前立腺癌スクリーニングの効率を改善する:数理モデルを用いた社会経済学的考察. 泌尿器科紀要 2013, 59(3): 159-166

ISSUE DATE:

2013-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/173704>

RIGHT:

許諾条件により本文は2014-04-01に公開

ベースライン PSA 値による検診間隔の個別設定は 前立腺癌スクリーニングの効率を改善する

—数理モデルを用いた社会経済学的考察—

小林 恭¹, 後藤 励², 樋之津史郎³, 小川 修¹

¹京都大学大学院医学研究科泌尿器科学教室, ²京都大学白眉センター・経済学研究科

³京都大学大学院医学研究科薬剤疫学分野

SOCIOECONOMIC ADVANTAGES OF LONGER SCREENING INTERVALS FOR MEN WITH LOW PROSTATE- SPECIFIC ANTIGEN LEVELS IN PROSTATE CANCER MASS SCREENING

Takashi KOBAYASHI¹, Rei GOTO², Shiro HINOTSU³ and Osamu OGAWA¹

¹The Department of Urology, Kyoto University Graduate School of Medicine

²The Hakubi Center for Advanced Research, Kyoto University

³The Department of Pharmacoepidemiology,

Kyoto University Graduate School of Medicine and Public Health

In prostate specific antigen (PSA)-based prostate cancer mass screening, the optimal re-screening interval is still in question, although guidelines suggest that a prolonged interval would be safe and cost-saving. We examined the socioeconomic feasibility of prolonged re-screening interval based on individual baseline PSA values. Markov decision-analytic models of prostate cancer screening were established for cost-effectiveness comparison of prolonged re-screening in men with low (≤ 1 ng/ml) PSA level (meta-interval strategy) and annual re-screening in every participant (control strategy). Effectiveness and socioeconomic feasibility were evaluated according to quality-adjusted life years (QALYs) and incremental cost-effectiveness ratio (ICER; Δ cost per Δ QALY), respectively. As a result, outcomes including cancer detection rates and stage shift suggested that these models well recapitulated actual prostate cancer mass screening. The meta-interval strategy was more cost-effective than the control strategy. The ICER for the control strategy with respect to the meta-interval strategy exceeded US\$62,000/QALY through the sensitivity analyses for every assumption. The meta-interval strategy was more effective and less expensive if the trade-off of impaired clinical outcomes caused by delayed detection was small. In conclusion, our models suggest that the meta-interval strategy is more cost-effective than annual screening. It can be even more effective if the interval is determined appropriately such that cancer can be detected within the therapeutic window.

(Hinyokika Kiyo 59 : 159-166, 2013)

Key word : PSA-based prostate cancer screening

緒 言

PSA による前立腺癌集団検診がもたらす疾患特異的死亡率低下効果に関しては、いまだに議論の分かれるところである¹⁻⁵⁾が、より長期の⁶⁾、あるいはより綿密な⁷⁾追跡によりその疾患特異的死亡率低下効果が鮮明になることを示す報告もなされてきている。

仮に、PSA スクリーニングが集団における前立腺癌死亡率を低下させることが証明されたとしても、PSA スクリーニングには多くの課題が残されており、その1つにスクリーニング間隔の設定を含めた検診デザインの最適化が挙げられる。初回 PSA 検査で陰性

を示した男性の再検診をどの程度の間隔を開けて行うかは、臨床的・社会経済的に重要な課題である。早期癌発見の精度を落とすことなく再検診までの間隔を長くすることができれば、受診者の QOL を改善するだけでなく、検診全体のコスト削減にもつながるからである。しかしながら、最適な検診間隔の設定を目的とした臨床試験はいまだに行われておらず、それ故に明確な基準はいまだに存在しない。各国・地域のガイドラインに目を移しても、例えば American Urological Association (米国泌尿器科学会, AUA) の2009年版の声明⁸⁾によれば「毎年 PSA 検査を行うことを示すエビデンスはないが、最適な検診間隔を推奨しうるエビ

デンスもまたない」。あるいは European Association of Urology (欧州泌尿器科学会, EAU) の2008年度版ガイドライン⁹⁾には「最適な検診間隔に関して, ECRPC study からはさほど多くの明確な結論は得られていない」と記載されている。唯一, 日本泌尿器科学会による2008年度版ガイドライン¹⁰⁾ (および2010年増補版¹¹⁾) には Ito らの報告^{12,13)} を根拠に「PSA 値 ≤ 1 ng/ml の男性に関しては3年ごとのスクリーニングが推奨されうる」あるいは「PSA 基礎値が0.0~1.0 ng/ml の症例においては3年ごとの受診が推奨されている」と一歩踏み込んだ記述が見られる。

本研究では「全員を対象として毎年検診を行う」戦略に対して, この「PSA 値 ≤ 1 ng/ml の男性に関しては3年ごとのスクリーニング」という検診戦略の社会経済学的妥当性を数理モデルの1つである Markov decision-analytic model を用いて検証した。

対象と方法

初回 PSA 値が ≤ 1 ng/ml の男性の再検診間隔を3年とする(1~4 ng/ml の男性に関しては毎年) 検診法(条件付き3年毎検診戦略)と初回 PSA 値に関係なくすべての PSA 陰性男性を毎年再検診する検診法(毎

年検診戦略)を比較するために, ベースライン PSA 値で規定される各状態間を変遷する Markov モデルを構築した (Fig. 1)。仮想コホートのスタート年齢は50歳とし, 追跡期間は30年とした。

モデルコホート内の個人は初回検診時のベースライン PSA によって分類される。大部分の個人は1年後も PSA 値に大きな変化はないが, 何人かは PSA が陽性 (≥ 4 ng/ml) 化する。この時点で再検診を受ければ要生検と判断され, さらにそのうち何人かは前立腺癌と診断されるが, 3年毎検診法で検診受験年に当たらなかった場合には, ≥ 4 ng/ml のグループにとどまり翌年以降に生検を受けることとなり, その間癌は進行していく。要生検と判断されても二次検診(生検)を受けなかった場合も同様である(本モデルでは実際の検診における一次検診陽性者の二次検診受診率をもとに PSA 陽性の受検者が生検を受けないシナリオも設定している)。前立腺癌と診断された個人は限局癌 (OCD, $cT_{1-2} N_0 M_0$), 局所進行癌 (ECD, $cT_{3-4} N_0 M_0$), 転移癌 (MD, $T_x N_1$ and/or M_1) に分類されるが, 前述のように診断が遅れた場合には進行癌と分類される可能性が高くなる。前立腺癌と診断された個人は治療を経て治癒あるいは再燃・再発へと分類され

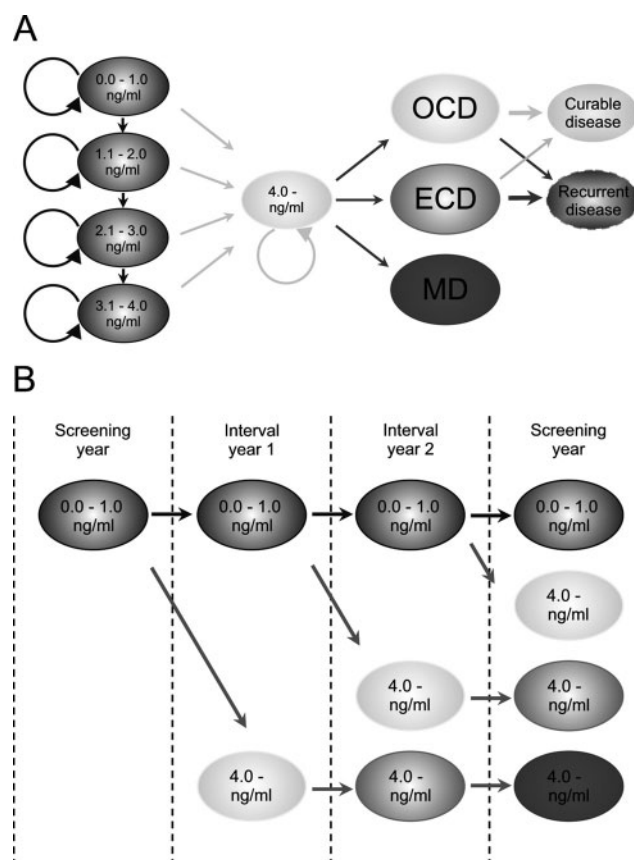


Fig. 1. A: Schematic design showing relationship of each Markov status. OCD: Organ-confined disease, ECD: Extracapsular disease, MD: Metastatic disease. B: Excerpt of scheme for men with baseline PSA level 0.0-1.0 ng/ml in the meta-interval strategy. Note that trade-off risks are higher from light- to dark-colored Markov status of ≥ 4.0 ng/ml (4.0 ng/ml).

る. Markov モデルの各状態には QOL utility と費用を割り当てた. 効果の指標として QOL utility に生存期間を乗じて得られる QALYs (quality-adjusted life years) を用いた. 2つの検診戦略のいずれかを選択すべきかに関しては費用対効果に加えて, 増分費用対効果 (incremental cost-effectiveness ratio: ICER, 1QALY 改善分に対する費用の増加分) を基準として考察した. これはある施策が従来の施策より効果が高いものの費用もかさむものである場合, 社会全体として一定の効果の増分に対して払ってもよいと考える額 (willingness to pay; WTP) の範囲内で効果をあげることが可能であればそちらを選択するべきであるという考え方に基づく. 逆に ICER が WTP を超えて非常に高い場合には当該施策によってより高い効果が得られるとしても, そのために必要な費用は社会的に許容されないことを意味する.

この費用効果分析モデルで用いた各種入力変数を

Table 1 に, PSA 陽性 (≥ 4 ng/ml) 化への遷移確率を Table 2 に示す. 各年齢における他因死亡率および期待余命は各国の簡易生命表¹⁴⁾を用いて算出した. 費用と効果共に一定の割引率 (基本ケースでは年 3%) での割引を行った. これらの入力変数には出典となる研究が異なるものや, 割引率のように恣意的に仮定したものも含まれている. そのため入力変数を変更して出力変数の変化を分析 (感度分析) し, 入力変数の変更が結果に与える影響を分析した.

分析は社会的な立場 (societal perspective) から行った. モデルの作成と分析は Data Pro (TreeAge Software, Inc, Williamstown, MA) を用いて行った.

結 果

基本ケース解析における前立腺癌累積検出率は毎年検診戦略で 2.86%, 条件付き 3 年毎検診戦略で 2.83% であった (Fig. 2A). 限局癌発見率も毎年検診戦略で

Table 1. Assumption of clinical variables used in the base case model

Variables	Value	Reference
Cancer detection rate on biopsy	0.250	Thompson, et al. ²⁵⁾ Andriole, et al. ¹⁾
Proportion of disease stage		Andriole, et al. ¹⁾
Organ-confined disease (OCD)	0.900	Kubota, et al. ²⁶⁾
Extracapsular disease (ECD)	0.070	
Metastatic disease (MD)	0.030	
Biopsy rate in men with PSA ≥ 4.0 ng/ml	0.600	Schroder, et al. ²⁾ Andriole, et al. ¹⁾
Recurrence rate in OCD	0.050	Hull, et al. ²⁷⁾
Recurrence rate in ECD	0.500	D'Amico, et al. ²⁸⁾
Mean prognosis in MD (years)	4	
Cost (US\$)		Hummel, et al. ²⁹⁾
PSA test	20	Krahn, et al. ³⁰⁾
Biopsy	250	
Treatment of OCD	20,000	
Treatment of ECD	50,000	
Treatment of MD	45,000	
Other cause of death	0	
Quality of life utility		Hummel, et al. ²⁹⁾
Curable disease	0.9	Krahn, et al. ³¹⁾
Metastatic disease	0.5	
Recurrent disease	0.7	

Table 2. Probabilities of PSA elevation to ≥ 4.0 ng/ml at a year after negative PSA results (Ito, et al.¹²⁾)

Baseline PSA	Age range of participants (years)		
	50-59	60-69	70-
0.0-1.0 ng/ml	0.001 (0.0005, 0.002, 0.004)	0.002 (0.001, 0.003, 0.008)	0.002 (0.001, 0.003, 0.008)
1.1-2.0 ng/ml	0.002 (0.0001, 0.003, 0.008)	0.01 (0.005, 0.02, 0.03)	0.004 (0.002, 0.006, 0.012)
2.1-3.0 ng/ml	0.017 (0.01, 0.025, 0.03)	0.041 (0.02, 0.05, 0.06)	0.022 (0.01, 0.03, 0.04)
3.1-4.0 ng/ml	0.316 (0.25, 0.35, 0.40)	0.250 (0.20, 0.30, 0.35)	0.306 (0.25, 0.35, 0.40)

Numbers in parentheses represent low, intermediate and high values for sensitivity analysis, respectively.

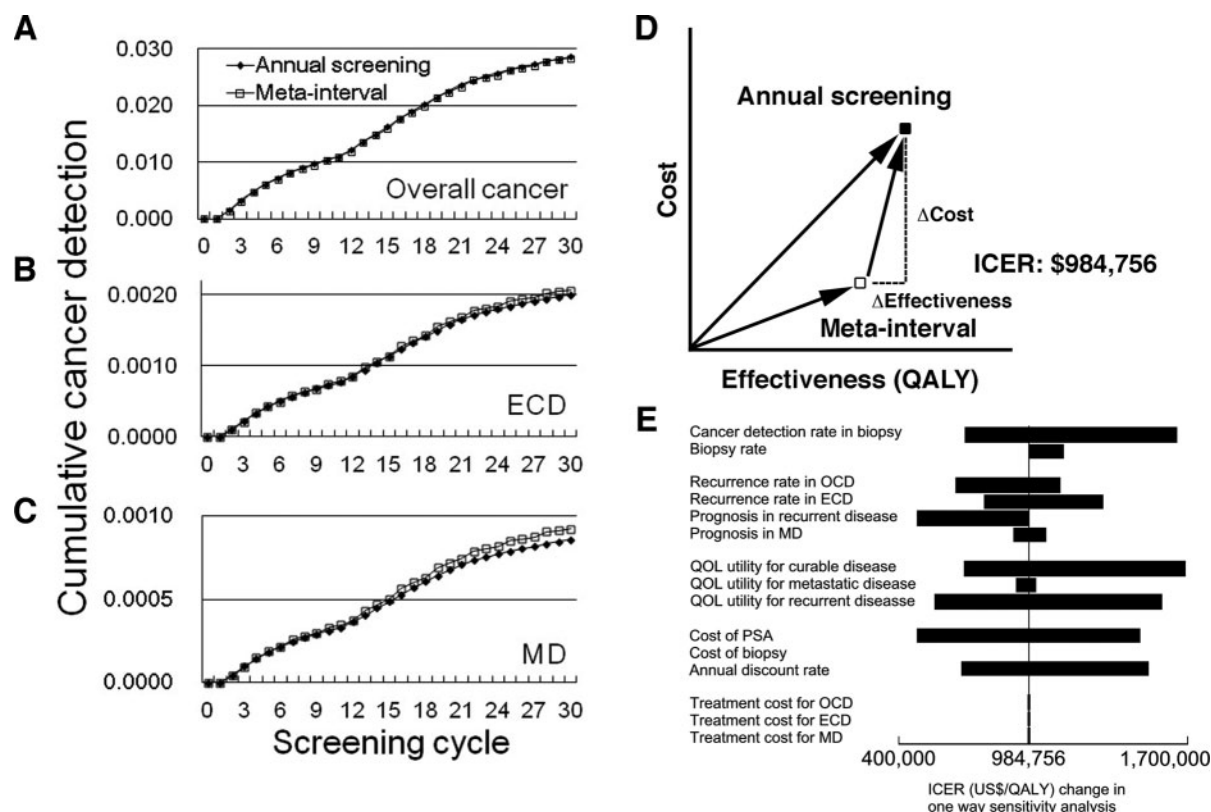


Fig. 2. A-C: Cumulative overall cancer (A), Extracapsular disease (ECD) (B) and Metastatic disease (MD) (C) detection for both screening strategies throughout the study period of 30 rounds. Note that there is a rightward shift representing lead time for cancer diagnosis in the meta-interval strategy. D: Cost-effectiveness analysis showed that meta-interval strategy (white square) is more cost-effective than annual screening strategy (black square) and that the ICER for annual screening strategy from meta-interval strategy ($\Delta\text{Cost}/\Delta\text{Effectiveness}$) is very high. E: One-way sensitivity analyses revealed the high ICER of the control strategy in relation to the meta-interval strategy, as a function of assumed parameters in the model. OCD: Organ-confined disease, ECD: Extracapsular disease, MD: Metastatic disease, ICER: Incremental cost-effectiveness ratio, QALY: Quality-adjusted life years.

わずかながら高く (2.57対2.53%) となる一方、局所進行癌 (0.20対0.21%, Fig. 2B) および転移癌 (0.08対0.09%, Fig. 2C) の発見率は3年毎検診戦略で若干高くなった。

費用効果分析の結果、条件付き3年毎検診戦略がより費用対効果が優れていた。条件付き3年毎検診戦略に対する毎年検診戦略のICERは\$984,756/QALYと、一般的に許容可能とされている支払意思額の\$62,000/QALY¹⁵⁾を大きく超えていた (Fig. 2D)。

各種の入力変数を変更して費用対効果およびICERの変化を見た感度分析の結果をTable 3およびFig. 2Eに示す。ほとんどの入力変数に関して感度分析を行っても条件付き3年毎検診が毎年検診よりも費用対効果が優れているという結果に変化はなかった。また、おのおのの入力変数の中では生検における癌検出率、治療後および再発癌症例のQOL utility, PSA検査コスト、費用および効果の割引率などがICERに与える影響が比較的大きかった。

また、Table 3に示すように条件付き3年毎検診において発生しうるinterval cancer (検診のない年に発

生した癌) における進行癌検出率の上昇 (Table 3中の“Increase in ECD rate”) や、治療後の再発率 (同“Increase in recurrence rate”), 転移癌の生命予後低下 (同“Change in prognosis in MD”) が比較的低い範囲、つまり1年の診断の遅れによって受ける不利益が比較的小さい条件設定下では、条件付き3年毎検診戦略が、毎年検診戦略と比較してより効果が高く費用は低い (dominated) ことが示された。

米国、カナダ、英国、オランダ、スウェーデン、本邦の簡易生命表を用いた解析の結果、どの国の平均余命を用いても条件付き3年毎検診戦略は毎年検診戦略よりも費用対効果が優れているという結果に変化はなかった。また毎年検診戦略の条件付き3年毎検診戦略に対するICERは本邦の生命表を用いた場合に最も高い (Table 4) ことが示され、条件付き3年毎検診戦略の優位性は本邦の様に平均寿命の長い集団でより高くなることが推定された。

考 察

本研究ではPSA検診における条件付き3年毎検診

Table 3. Results of sensitivity analysis (1)

Assumptions		ICER (US\$/QALY)
Decrease in OCD rate	Increase in ECD rate	
1.00	1.00	Dominated
0.99	1.10	Dominated
0.97	1.20	Dominated
0.96	1.30	2,178,483
0.95	1.30	984,756
0.90	1.45	319,815
0.80	1.60	127,989
Increase in recurrence rate		
OCD	ECD	
1.0	1.0	2,311,609
1.1	1.2	1,411,636
1.2	1.4	984,756
1.3	1.6	738,636
1.4	1.8	580,216
Change in prognosis in MD		
1.000		1,410,864
0.875		1,150,014
0.750		984,756
0.625		872,172
0.500		791,891

ICER: Incremental cost-effectiveness ratio. Values in bold characters are those assumed in the base case analysis.

と毎年検診の費用対効果を Markov decision-analytic model (Markov モデル) を用いて検討した。文献上, PSA 検診の最適な間隔に関して Carter ら¹⁶⁾は初回血清 PSA 値 ≤ 2 ng/ml の男性の検診間隔を 2 年ごとにしても毎年検診と比較して根治可能な癌の発見率は低下しないと主張している。また, The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) の研究者たちは, ERSPC のデータを基にした様々な解析から彼らの基本姿勢である受検者一様の 2 年ないし 4 年の検診間隔の安全性・妥当性を報告^{17,18)}しており, また 2 年と 4 年の間には大きな差はないとの立場をとっている^{19,20)}。

初回 PSA 値が陰性であった検診受検者の次回受検までの間隔を広げることによる問題点は, より臨床的悪性度の高い interval cancer のリスクが増加することである。初回 PSA 陰性にもかかわらず interval cancer 発症のリスクの高い男性を選択的に高頻度に受診させ, 低リスクの男性の検診間隔を広げる個別化を図ることで, 臨床的・社会経済学的両側面からの PSA 検診の最適化が可能になると考えられる。実際に, ERSPC の研究者らもその点について指摘している²⁰⁾。

では, どのようにして interval cancer のリスク個別化を行うのが妥当であろうか? Ito ら¹²⁾は群馬県にお

Table 4. Results of sensitivity analysis (2)

OCD rate	ECD rate	Increase in recurrence rate in OCD	Increase in recurrence rate in ECD	Change in prognosis in MD	ICER (US\$/QALY)
1.00	1.00	1.00	1.00	1.000	Dominated
0.98	1.15	1.05	1.10	0.900	Dominated
0.97	1.20	1.10	1.20	0.850	Dominated
0.96	1.25	1.15	1.30	0.800	2,162,143
0.95	1.30	1.20	1.40	0.750	984,756
0.80	1.60	1.40	1.80	0.500	130,266
Probabilities of PSA elevation to ≥ 4.0 ng/ml (shown in Table 2)					ICER (US\$/QALY)
Low					Dominated
Base case					984,756
Intermediate					631,870
High					199,753
Life and mortality tables by country					ICER (US\$/QALY)
The United States					872,706
Canada					900,541
United Kingdom					916,453
The Netherlands					958,910
Sweden					949,506
Japan					984,756

ICER: Incremental cost-effectiveness ratio. Values in bold characters are those assumed in the base case analysis.

ける PSA 検診データの詳細な解析により、初回 PSA 値（ベースライン PSA 値） ≤ 4 ng/ml の男性が翌年以降に PSA > 4 ng/ml となる確率を算出した。その確率はおおむねベースライン PSA 値によって規定されており、ベースライン PSA 値が高いほど、後の検診で PSA 値が基準値を超える可能性も高くなるというもので、これが日本泌尿器科学会による2008年度版ガイドライン¹⁰⁾（および2010年増補版¹¹⁾）における「PSA 値 ≤ 1 ng/ml の男性に関しては3年ごとのスクリーニングが推奨される」あるいは「PSA 基礎値が 0.0~1.0 ng/ml の症例においては3年ごとの受診が推奨されている」との記述の根拠の1つとなっている。この所見は本邦だけでなく国外からの報告^{21,22)}によっても支持されており、同じ PSA 陰性であってもベースライン PSA 値のより低い男性に関しては、PSA 検査の頻度を低くしても安全であろうと考えられている。

Markov モデルは、検診のようにある一定の期間で繰り返される医療サービスの費用効果分析を行う場合によく用いられる数理モデルである²³⁾。本モデルは未来の挙動（本研究では PSA 値の上昇）が現在の値（ベースライン PSA 値）だけで決定され、過去の挙動と無関係であるという性質を持つ確率過程を想定しているため、PSA 値の急速な上昇を示す受検者をハイリスク群として分類するなど、いわゆる PSA kinetics を考慮に入れた戦略をモデルできないなどの限界がある。しかし、本研究で用いた Markov モデルによって算出された累積前立腺癌診断数や診断された前立腺癌の stage shift は実際の検診の結果とよく一致しており、本モデルの妥当性を示唆するものである。

費用効果分析の結果は日本泌尿器科学会による前立腺がん検診ガイドラインの示す条件付き3年毎検診戦略の妥当性を強く支持するものである。検診受検者の半数以上を占める¹²⁾ PSA 値 ≤ 1 ng/ml の男性の毎年検診を回避することによって個人あたりに換算して5~6回の PSA 検査が省略されたことによる費用削減が費用対効果に与える影響がもっとも大きいことは明らかである。

Markov モデルの有用性はモデルを運用する際に入力される各種パラメータの妥当性に大きく依存しているため、それらのパラメータを変動させてアウトカム（本研究においては費用対効果）の変動を解析する感度分析は結論を導き出すうえで必須となる。本研究では感度分析の結果は条件付き3年毎検診戦略の妥当性が、各種パラメータを変動させても堅牢であることを示している。

国際的視点からは、各国の生命表を用いても同様の結果が得られた。本邦における生活習慣・食習慣の西洋化により、日本人の期待余命が今後変化した場合でも、3年毎検診戦略の優位性は変化しないものと思わ

れる。また、各国間の保険制度などの違いによる限界はあるものの、本モデルによる解析結果は本邦だけでなく広く世界的に適応できる可能性が示唆された。

われわれの解析の結果は ERSPC のデータを基に受検者一様の2年ないし4年の検診間隔の安全性・妥当性を示した報告^{17,18)}と矛盾するものではないが、例えば条件付き3年毎検診と無条件3年毎検診の比較に関しては今後の課題として残されている。

さらにおおのの入力変数の中では生検における癌検出率、治療癌および再発癌症例の QOL utility、PSA 検査コスト、費用および効果の割引率などが ICER に与える影響が比較的大きいことも示唆された。特に前二者に関しては臨床的に意義の高い癌をより高感度に検出するための生検法および生検結果の解釈法の開発や、治療関連有害事象の抑制といった、現場の泌尿器科医に依る部分が大いことを示している。

条件付き3年毎検診における平均1年の診断の遅れによって受ける不利益が比較的小さい条件設定下では、条件付き3年毎検診戦略が、毎年検診戦略と比較して費用だけでなく効果の面でも優れていることが示された。従来、隔年以上の検診間隔を取り入れることの効果面でのメリットは、受検回数の減少による QOL 面での優位性が指摘されてきたが、本モデルでは検診受検による QOL 低下は考慮に入れていない。にもかかわらず、検診間隔の延長によって QALY の改善がみられるのは、前立腺癌診断の遅れによって癌患者として過ごす時間が短縮することによるものである。このことは前立腺癌診断のいわゆる lead time の問題や過剰診断・過剰治療の問題を考えるうえでも非常に興味深い。今後さらなる検討が必要になる課題であると思われる。

本モデルではベースライン PSA 値がいったん 4 ng/ml を超えた男性に関しては、翌年もまた 4 ng/ml 以上群にとどまるように設定されているが、実際には翌年再び正常範囲内に低下するケースも決して珍しくない。モデルの複雑化を避けるために今回はそのようなシナリオを設定しなかったが、より単純に 4 ng/ml 以上かつ生検で前立腺癌と診断されなかった症例を翌年新規の検診参加者として組み入れる対極的シナリオにおいても条件付き3年毎検診戦略の優位性は変わらなかった。

緒言冒頭で述べたとおり PSA 検診の前立腺癌特異的死亡率低下効果に関してはいまだに議論の分かれるところであるが、本研究はその是非を検討するものではない。費用対効果研究は対象が効果を持つことを前提としており、本研究に関しては PSA 検診が集団の QALY を改善することを前提としている。その是非については過剰診断・過剰治療のリスクも考慮に入れた QALY ベースの検討が必要となるが、つい先頃

ERSPC のデータを基にしたシミュレーションにより, PSA 検診は QALY を基準とした場合でも effective であることが示唆されるとの報告²⁴⁾がなされたところであり, 今後のさらなる検証が望まれる。

本研究は医療サービス以外のコストも含めた社会的施策としての PSA 検診を対象としたため, 社会的立場からの解析を行ったが, 退職による生産性の変化や検診受診回数の減少によるトラベルコストの減少などは考慮に入れていない。今後は異なる検診戦略がこのような非医療サービスコストに与える影響についても検証を行う必要があると考えられる。また, 本研究で用いた入力パラメーターの多くは主に海外のデータを参照しておりこれを直接日本人に適用することの是非については議論の分かれるところである。特に QOL utility に関しては, 国民性による価値観の違いなどが大きいことが予想され, わが国独自の調査に基づく設定が望ましいと考えられる。また, コストに関しても医療制度の違いなどから同様のことが懸念される。特に PSA 検査のコストは前述の通り検診全体のコストに大きな影響を与えるが, 感度分析の結果はそれでも条件付き 3 年毎検診の費用対効果が優れていることが示している。逆に, より費用の各国間格差が大きいと思われる治療に伴うコストはほとんど ICER に影響を与えない。このことから, 海外のデータを基にしながらも本研究の結果は本邦の前立腺癌検診にも遠からず適用可能と考えられる。今後, 本邦におけるデータの蓄積とそれに基づく検証が期待される。

結 語

ベースライン PSA 値に基づく個別検診間隔の延長戦略は費用対効果の面で妥当であることが示唆された。早期前立腺癌を根治可能な状態で検出できる範囲内で適切に検診間隔を広げることによって前立腺癌検診プログラムを費用対効果の観点から最適化することが可能になると考えられた。

謝 辞

本研究はファイザーヘルスリサーチ財団による第16回若手研究者育成事業—国内共同研究助成（小林・後藤）のサポートを受けて実施されたものである。

文 献

- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al.: Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* **360**: 1310-1319, 2009
- Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* **360**: 1320-1328, 2009
- Barry MJ: Screening for prostate cancer—the controversy that refuses to die—. *N Engl J Med* **360**: 1351-1354, 2009
- Lin K, Croswell JM, Koenig H, et al.: Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2011 Oct. Report No: 12-05160-EF-1, 2011
- Gomella LG, Liu XS, Trabulsi EJ, et al.: Screening for prostate cancer: the current evidence and guidelines controversy. *Can J Urol* **18**: 5875-5883, 2011
- Hugosson J, Carlsson S, Aus G, et al.: Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol* **11**: 725-732, 2010
- Roobol MJ, Kerkhof M, Schroder FH, et al.: Prostate cancer mortality reduction by prostate-specific antigen-based screening adjusted for nonattendance and contamination in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Eur Urol* **56**: 584-591, 2009
- Carroll P, Albertsen PC, Greene K, et al.: Prostate-Specific Antigen Best Practice Statement: 2009 Update. American Urological Association, 2009
- Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al.: EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* **53**: 68-80, 2008
- Ito K, Kakehi Y, Naito S, et al.: Japanese Urological Association guidelines on prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer and the ongoing cluster cohort study in Japan. *Int J Urol* **15**: 763-768, 2008
- Updated Japanese Urological Association Guidelines on prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer in 2010. *Int J Urol* **17**: 830-838, 2010
- Ito K, Yamamoto T, Ohi M, et al.: Cumulative probability of PSA increase above 4.0 ng/ml in population-based screening for prostate cancer. *Int J Cancer* **109**: 455-460, 2004
- Ito K, Yamamoto T, Suzuki K, et al.: The risk of rapid prostate specific antigen increase in men with baseline prostate specific antigen 2.0 ng/ml or less. *J Urol* **171**: 656-660, 2004
- Wilmoth JR and Shkolnikov V: The Human Mortality Database. Vol 2009: University of California, Berkeley, and Max Planck Institute for Demographic Research
- Shiroiwa T, Sung YK, Fukuda T, et al.: International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? *Health Econ* **19**: 422-437, 2010
- Carter HB, Epstein JI, Chan DW, et al.: Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. *JAMA* **277**: 1456-1460, 1997
- Hoedemaeker RF, van der Kwast TH, Boer R, et al.: Pathologic features of prostate cancer found at population-based screening with a four-year interval. *J Natl Cancer Inst* **93**: 1153-1158, 2001

- 18) Hugosson J, Aus G, Lilja H, et al.: Results of a randomized, population-based study of biennial screening using serum prostate-specific antigen measurement to detect prostate carcinoma. *Cancer* **100**: 1397-1405, 2004
- 19) Roobol MJ, Grenabo A, Schroder FH, et al.: Interval cancers in prostate cancer screening: comparing 2- and 4-year screening intervals in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Gothenburg and Rotterdam. *J Natl Cancer Inst* **99**: 1296-1303, 2007
- 20) van Leeuwen PJ, Roobol MJ, Kranse R, et al.: Toward an Optimal Interval for Prostate Cancer Screening. *Eur Urol* **61**: 171-176, 2012
- 21) Paez A, Lujan M, Raaijmakers R, et al.: Four-year prostate-specific antigen progression in the non-cancer population of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *BJU Int* **92**: 84-87, 2003
- 22) Roobol MJ, Roobol DW and Schroder FH: Is additional testing necessary in men with prostate-specific antigen levels of 1.0 ng/ml or less in a population-based screening setting? (ERSPC, section Rotterdam). *Urology* **65**: 343-346, 2005
- 23) Kuntz KM and Weinstein MC: Modelling in economic evaluation. *In*: M. Drummond and A. McGuire (eds.), *Economic evaluation in health care-merging theory with practice*, pp 141-171. Oxford: Oxford University Press, 2001
- 24) Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A, et al.: Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* **367**: 595-605, 2012
- 25) Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al.: Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq or $=$ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* **350**: 2239-2246, 2004
- 26) Kubota Y, Ito K, Imai K, et al.: Effectiveness of mass screening for the prognosis of prostate cancer patients in Japanese communities. *Prostate* **50**: 262-269, 2002
- 27) Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al.: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* **167**: 528-534, 2002
- 28) D'Amico AV, Denham JW, Bolla M, et al.: Short- vs long-term androgen suppression plus external beam radiation therapy and survival in men of advanced age with node-negative high-risk adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* **109**: 2004-2010, 2007
- 29) Hummel S, Paisley S, Morgan A, et al.: Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: a systematic review. *Health Technol Assess* **7**: iii, ix-x, 1-157, 2003
- 30) Krahn MD, Zagorski B, Laporte A, et al.: Healthcare costs associated with prostate cancer: estimates from a population-based study. *BJU Int* **105**: 338-346, 2010
- 31) Krahn M, Ritvo P, Irvine J, et al.: Patient and community preferences for outcomes in prostate cancer: implications for clinical policy. *Med Care* **41**: 153-164, 2003

(Received on July 18, 2012)

(Accepted on September 25, 2012)